

⑩ 日本国特許庁 (JP) ⑪ 特許出願公開
⑫ 公開特許公報 (A) 平2-306915

⑬ Int. Cl. 5
A 61 K 31/35 35/78
// C 07 D 311/62

識別記号 ADZ 7475-4C
ADQ C 8413-4C
7375-4C

⑭ 公開 平成2年(1990)12月20日
審査請求 未請求 請求項の数 3 (全3頁)

⑮ 発明の名称 細菌性外毒素に対する抗毒素剤

⑯ 特 願 平1-126119
⑰ 出 願 平1(1989)5月19日

⑱ 発明者 島村忠勝 東京都渋谷区西原1-4-4
⑲ 発明者 原征彦 静岡県藤枝市南駿河台2-2-7
⑳ 出願人 三井農林株式会社 東京都中央区日本橋室町3丁目1番20号
㉑ 代理人 弁理士 久保田藤郎

明細書

1. 発明の名称

細菌性外毒素に対する抗毒素剤

2. 特許請求の範囲

(1) 茶ポリフェノールを主成分とする細菌性外毒素に対する抗毒素剤。
(2) 茶ポリフェノールがエビガロカテキンガレート、エビカテキンガレート、エビガロカテキン、エビカテキン、(+)カテキン、遊離型テアフラビン、テアフラビンモノガレートA、テアフラビンモノガレートBおよびテアフラビンシガレートの中から選ばれた少なくとも1種の物質である請求項1記載の抗毒素剤。

(3) 細菌性外毒素がコレラ菌 (*Vibrio cholerae*)、腸炎ビブリオ (*Vibrio parahaemolyticus*) およびブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) の中のいずれかによって產生されるものである請求項1記載の抗毒素剤。

3. 発明の詳細な説明

【産業上の利用分野】

本発明は細菌性外毒素に対する抗毒素剤に関し、詳しくはコレラ菌、腸炎ビブリオ、ブドウ球菌などの細菌によって產生される菌体外毒素による中毒症状の予防、治療に有効な抗毒素剤に関する。

【従来の技術、発明が解決しようとする課題】

衛生施設の不十分な開発途上国などでは栄養不足と相俟って、致命率の高いコレラが常在し、地城住民を苦しめている例が少なくない。また、そのような地域や先進地域においてすら飲食の衛生管理が不完全な場合は、腸炎ビブリオ、ブドウ球菌などによる食中毒が頻発するおそれがある。

これら腸管感染促起因菌に対し、茶抽出液が殺菌作用を示すことを本発明者は既に明らかにした。これら病原菌による食中毒症状は、飲食物と共に経口摂取された毒素または細菌がヒトの腸管内で増殖し、その過程で產生された菌体外毒素がヒト組織に作用することにより発起される。したがって、これら病原菌の飲食物への混入、増殖を

防ぐことは重要であるが、これら細菌類による食中毒の防止や症状軽減は、これらの細菌類が產生する素を何らかの方法で無効化することにより達成することが可能である。このような抗毒素作用を持ち、かつ人体に対して有害な副作用を持たず、安心して使用できる薬剤が強く求められていた。

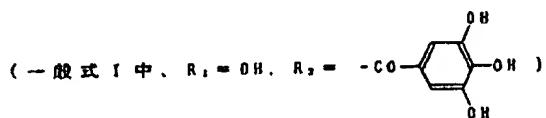
【課題を解決するための手段】

そこで、本発明者は化学的合成品でなく、天然物の中から目的とする効力を有する物質を検索すべく研究を重ねた結果、茶の成分中に該物質が含まれていることを見出し、本発明に到達した。

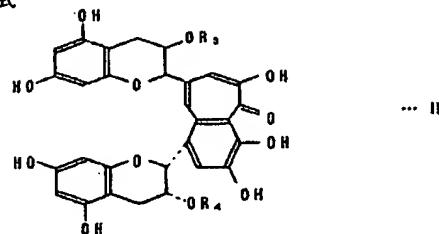
すなわち、本発明は茶ポリフェノールを主成分とする細菌性外毒素に対する抗毒素剤を提供するものである。

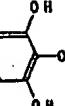
本発明の抗毒素剤の主成分である茶ポリフェノールは、下記の一般式Iで表わされる茶カテキン類や一般式IIで表わされるテアフラビン類である。

一般式



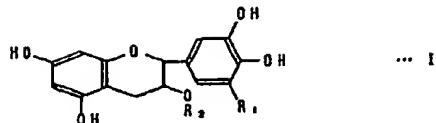
一般式



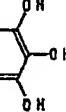
式中、R₃およびR₄はHまたは-CO-)を示し、R₃およびR₄は同じであっても異なっていてもよい。

テアフラビン類を具体的に示すと、以下のものがある。

遊離型テアフラビン



式中、R₁はHまたはOHを示し、

[R₂はHまたは-CO-]

カテキン類を具体的に示すと、以下のものがある。

(-)エピカテキン

(一般式I中、R₁ = H, R₂ = H)

(-)エピガロカテキン

(一般式I中、R₁ = OH, R₂ = H)

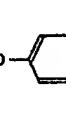
(-)エピカテキンガレート

(一般式I中、R₁ = H, R₂ = -CO-)

(-)エピガロカテキンガレート

(一般式II中、R₃ = H, R₄ = H)

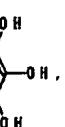
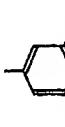
テアフラビンモノガレートA

(一般式II中、R₃ = -CO- , R₄ = H)

テアフラビンモノガレートB

(一般式II中、R₃ = H, R₄ = -CO-)

テアフラビンジガレート(一般式II中、

R₃ = -CO- , R₄ = -CO-)

上記茶ポリフェノールは茶葉を原料として製造することができ、その製法や組成の1例は特開昭59-219384号公報、同60-13780号公報、同61-130285号公報などに記載されている。

本発明の対象とされる固体外として、コレラ菌(Vibrio cholerae)、腸炎ビブリオ

(*Vibrio parahaemolyticus*)、ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)などの細菌によって産生されるものであり、ポツリヌス菌 (*Clostridium botulinum*)の産生する菌体外毒素は含まれない。

本発明の抗毒素剤を人体に投与する場合は、上記した主成分である茶ポリフェノールに適当な増量剤を加えて希釈し、散剤、錠剤または液剤として経口的に服用せしめることが可能であるが、細菌性外毒素に冒された患者は通常、下痢による脱水症状を呈しているので、本発明の抗毒素剤を以下のような水分輸液処方に組込むことが望ましい。

処方例

食塩	2~5g
塩化カリウム	1~3g
乳酸カルシウム	100~300mg
ビタミンC	50~100mg
ブドウ糖	10~50g
本発明の抗毒素剤	10mg~1g

以上の散剤を現場で滅菌水1L中に溶解し、必

溶血活性0.32/min)、腸炎ビブリオ (4.9μg/ml、溶血活性0.049/min)およびコレラ hemolysin (溶血活性0.39/min)に対する茶ポリフェノール33μg/mlの阻止率は以下の通りであった。

エビガロカテキンガレート	100%
エビカテキンガレート	70~100%
エビガロカテキン	30~70%
エビカテキン	30~100%
(+) カテキン	5~20%
遊離型テアフラビン	100%
テアフラビンモノガレートA	100%
テアフラビンモノガレートB	100%
テアフラビンジガレート	100%

以上の結果より、抗毒素作用はガレート型カテキンおよびテアフラビン類が特に強力であることがわかった。さらに、これら抗毒素作用の強い茶ポリフェノールの作用部位を検討し、トキシンと赤血球の両方に作用している可能性を推定した。

【発明の効果】

本発明の細菌性外毒素に対する抗毒素剤は、日

要量を患者に飲ませればよい。上記の処方において、本発明の抗毒素剤は10mg~1gとすることが好ましいが、さらに好ましくは300mg~500mgである。

【実施例】

次に、本発明を実施例により説明する。

実験例

ICR系マウス雄6週令にエビガロカテキンガレートを経口投与した場合、1週間後のLD₅₀は2314mg/kgであった。さらに、ICR系マウス雄6週令にエビガロカテキンガレートを腹腔内投与した場合、1週間後のLD₅₀は150mg/kgであった。

実施例1

抗毒素活性の検定は、ウサギ赤血球を標的とする溶血速度法によりα-トキシン、腸炎ビブリオおよびコレラ hemolysin の溶血活性を測定した。なお、トキシンの溶血活性に対する茶ポリフェノールによる阻止率によって、抗毒素作用を評価した。具体的には、α-トキシン (1μg/ml、

常相当量飲用されている天然物を主成分とするので、副作用の心配がなく、コレラ菌、腸炎ビブリオ、ブドウ球菌などの産生する菌体外毒素に対し特異的に強力に作用する。従って、本発明の抗毒素剤は腸管感染症の予防ないし治療に極めて有用である。

特許出願人 三井農林株式会社

代理人 弁理士 久保田 雄郎

